UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1952 N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ISO-IMMUNISATION MATERNELLE due aux Facteurs A.B.O.

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue en Juillet 1952

PAR

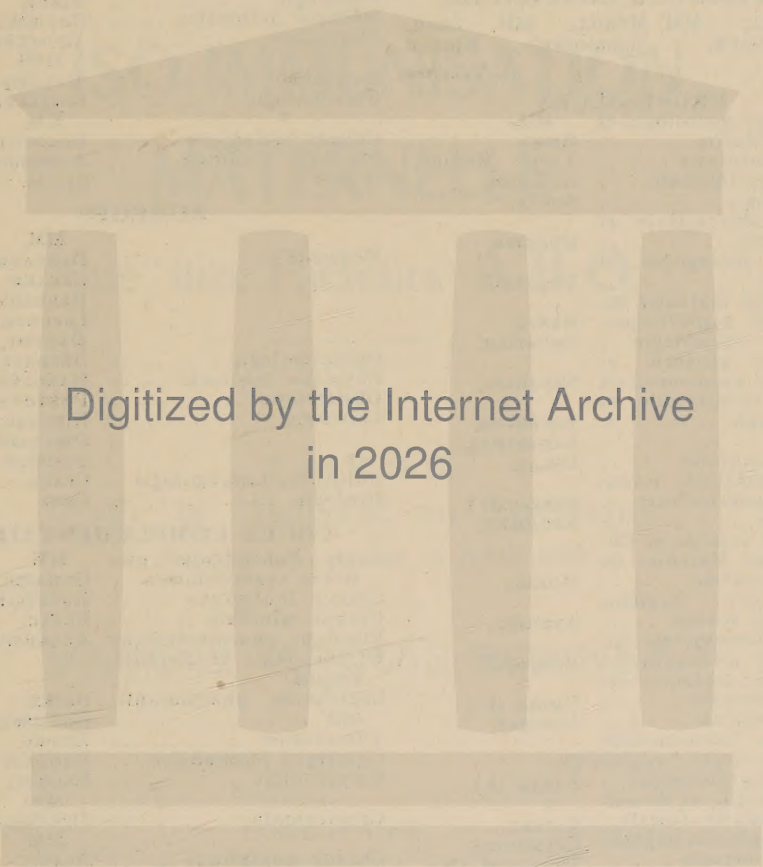
MADAME ARQUIÉ-BONNET

MEMBRES DU JURY

MM. GUILHEM — *Président.*
SOREL
PONTONNIER — *Assesseurs.*
BAZEX
DARDENNE — *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule, 22

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548905_0052

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	SOREL (R.).
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. SERR.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE, MÉRIEL.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiosologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	(N.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT.
Professeur à titre personnel	BAISSET.
Chimie pharmaceutique	BLANC.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	M.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
	Mmes
Botanique	DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	ENJALBERT.
	MM.
Chimie Biologique	POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie	RACINE, ch. de f.

AGREGES

	MM.
Médecine	DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.)
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	
Législation pharmaceutique	BAZEX.
	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitoligie	BAUDOT.
	Mme
Cryptogamie	DULUCQ-MATHOU.
	MM.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurg.	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pha.)	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUIER.
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Psychiatrie	GAYRAL.
Urologie	LHEZ.
Histologie	PLANEL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1952 N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ISO-IMMUNISATION MATERNELLE due aux Facteurs A.B.O.

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue en Juillet 1952

PAR

MADAME ARQUIÉ-BONNET

MEMBRES DU JURY

MM.	GUILHEM	*Président.*
	SOREL	
	PONTONNIER	*Assesseurs.*
	BAZEX	
	DARDENNE	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule, 22

1952

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES ENFANTS

A MA MERE, A MON PERE

A MON MARI

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILHEM

Professeur de Clinique Obstétricale

Qui nous a toujours accueilli avec bienveillance et sollicitude et nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec toute notre gratitude pour son bienveillant accueil.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PONTONNIER

Professeur Agrégé à la Faculté

Avec toute notre reconnaissance pour avoir bien voulu accepter de siéger dans notre jury de thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Avec nos remerciements respectueux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE DE MEDECINE

DE TOULOUSE

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL D'AUCH

INTRODUCTION

La découverte de LANDSTEINER en 1940 ouvre toutes grandes les portes d'un domaine inconnu, celui de l'Iso-Immunisation fœto-maternelle et de nombreux accidents jusqu'alors inexplicables vont trouver une solution.

En 1940 LANDSTEINER injecte au lapin des hématies d'un singe : Maccacus Rhésus et obtient l'apparition d'anticorps dans le sérum du lapin.

Ces anticorps agglutinent non seulement le sang des singes Rhésus mais aussi les hématies humaines chez 83 % de sujets, pris au hasard dans la population blanche de New-York.

Ces sujets possèdent donc un antigène spécial.

Les 15 % restants ne le possèdent pas.

LANDSTEINER donne à cet antigène le nom de facteur Rhésus par abréviation facteur Rh.

On avait décrit depuis longtemps des accidents transfusionnels bien que les sangs aient paru compatibles et on avait trouvé alors, dans le sang du sujet transfusé, des agglutinines irrégulières. WIENER établit la relation existant entre ces accidents et le facteur Rhésus.

Il compare les agglutinines irrégulières avec celles trouvées dans le sérum du lapin, après inoculation d'hé-

maties du Maccarus Rhésus, et il trouve une identité absolue.

Ainsi sont expliqués certains accidents transfusionnels et plus particulièrement certains accidents obstétricaux, que l'on rattachait à la syphilis, sans preuve à l'appui :

Anémie Hémolytique du nouveau-né, ictère grave, anasarque fœto-placentaire, mort intra-utérine du fœtus.

Tous ces accidents étaient dus à une immunisation maternelle.

On retrouvait dans le sérum maternel un anticorps actif sur les hématies de l'enfant.

Que faut-il pour que cette immunisation ait lieu ?

Il suffit que, chez un couple :

Père : Rh +
Mère : Rh —

l'enfant porte le groupe du père. Les hématies fœtales porteuses de l'antigène pénètrent dans l'organisme maternel par l'intermédiaire du placenta et donnent lieu à la formation d'anticorps.

Ceux-ci franchissent à leur tour la barrière placentaire, dans le sens mère-fœtus, et vont provoquer des lésions au niveau des tissus fœtaux porteurs de l'antigène correspondant.

Normalement ces accidents no'nt lieu qu'après sensibilisation de la mère. Aussi est-il rare que l'enfant soit atteint dès la première grossesse.

Le stimulus est soit d'origine sanguine : transfusion antérieure d'un sang Rh +

soit d'origine obstétricale : et alors le processus immunitaire augmentera d'intensité avec le nombre de grossesses hétéro-spécifiques.

Cependant au milieu d'une série d'accidents obstétricaux, on peut voir un enfant qui ne présente aucun accident : c'est que le père est hétérozygote.

Le fœtus a alors une chance sur deux d'avoir le groupe de la mère et donc d'être invulnérable aux anticorps maternels.

Si la découverte du facteur Rhésus a permis souvent d'éclairer la pathogénie des affections précitées, il est toutefois possible de rencontrer des cas d'iso-immunisation où aucun des antigènes du groupe Rhésus n'est en cause.

HISTORIQUE

*La suggestion d'*OTTENBERG, *qui dès* 1923 *indiquait que les agglutinines* α *et* β *pouvaient jouer un rôle dans certains troubles du développement du fœtus et du nouveau-né, du Groupe A et B, devait être confirmée par des faits récents.*

C'est ainsi que LÉVINE *et* POLAYES *en* 1941 *découvrirent un cas d'anémie hémolytique chez un nouveau-né B issu d'une mère A où le facteur Rhésus ne pouvait être incriminé.*

Par la suite POLAYES, BOORMAN, DODD *et* MOLLISSON, HALBRECHT, AUBERT, COOHAMIE *et* ELLIS, WIENER, *entre* 1942 *et* 1944 *découvrirent des cas d'érythroblastose fœtale, certains prouvés par des examens anatomo-pathologiques, en relation avec l'iso-immunisation maternelle du système A. B. O. chez des femmes Rh +.*

Avec l'aide du laboratoire d'hématologie de l'Institut médico-légal de la Faculté, nous avons pu contrôler certains accidents obstétricaux (survenus soit à la clinique de La Grave, soit dans les cliniques privées (Dr. GUILHEM, *Dr.* BAUX), *et prouver, semble-t-il, le rôle des facteurs A et B.*

OBSERVATIONS

1° Madame S..., 32 ans, ni antécédents, ni transfusion.

— Histoire obstétricale :

1946 : fille du groupe O : rien à signaler.
1949 : fille du groupe B : qui présente un léger ictère qui rétrocède.

1950 : garçon qui présente le quatrième jour un ictère intense qui se généralise. Signes nerveux et dypsnée.

— Examens hématologiques :

Père B. N. Rh + génotype R 1 2
Mère O. M. Rh — » rr
Enfant B. N. Rh — » r r

La femme n'ayant pas d'agglutinines anti-Rh dans le sérum, le facteur Rh est éliminé.

On pense à la possibilité d'une agglutinine anti-B.

— *Recherched es Anticorps* :

Agglutinines anti-B

avant chauffage { milieu albumineux 1/4000 / milieu physiologique 1/2000

après chauffage 63° pendant 30' { milieu physiologique 1/2 / milieu albumineux 1/2000

Il semble donc bien que l'accident du nouveau-né est dû à la présence de cette agglutinine anti-B à un taux aussi élevé.

— Traitement envisagé :

Transfusions sanguines :

Suspension d'hématies O dans du plasma A B.

Le décès de l'enfant est survenu avant tout début de traitement.

2° Madame L..., 26 ans, ni antécédents, ni transfusion.

— Histoire Obstétricale :

1946 : fille du groupe A1 en bonne santé.
1950 : fille

— au 4me jour ictère qui s'intensifie rapidement.

— signes généraux très graves : cynanose, dypsnée avec poses respiratoires.

— Pas de signes nerveux.

— Examens Sérologiques :

Père	A 1 M. N.	Rh + R 1 r
Mère	O M	Rh + R 1 r
Enfant	A M	Rh + R 1 r

L'absence d'agglutinines irrégulières élimine le facteur Rh. (Contrôle par le test de Coombs).

On pense à la possibilité d'une sensibilisation par l'antigène A2.

— Recherche des anticorps :

Agglutinine Anti-A2

Avant inactivation	milieu physiologique	1/1000
	milieu albumineux	1/2000
Après inactivation	milieu physiologique	1
	milieu albumineux	1/1000

L'agglutinine anti-A au taux important de 1/1000 après inactivation explique l'apparition de l'ictère.

— Traitement :

Transfusion de 125 cm^3 de sang O dans du plasma A B.

L'enfant se recolore immédiatement.

Le rythme respiratoire se normalise.

— Le lendemain nouvelle transfusion.

Reprise de l'état général. Evolution favorable.

N. B. — Au quatrième jour le titre de l'anticorps anti-A2 dans le lait maternel était de 1/128.

L'allaitement maternel avait été interdit.

3° Madame L..., 26 ans, ni antécédents, ni transfusion.

— Histoire Obstétricale :

1947 : Accouchement normal d'une fillette normale. Rapidement apparition d'un ictère qui fonce anormalement. Diarrhée grave nécessitant des perfusions. Après les perfusions, la mère présentant une agalactie l'enfant est mis à l'allaitement artificiel. Disparition immédiate de l'ictère, reprise de l'état général.

— Pas d'Examens Sérologiques.

1950 : 19-9-50 : Césarienne, naissance d'un garçon normal.

20-9-50 : Ictère très important qui persiste le 7me jour avec diarrhée intense. L'enfant est nourri au sein.

25-9-50 : La mère ayant un abcès au sein l'enfant est mis à l'allaitement artificiel. Amélioration immédiate de l'ictère et de la diarrhée.

28-9-50 : Reprise du poids.

30-9-50 : Sortie de l'enfant en bonne santé.

— Examens hématologiques :

Mère O Rh +

Enfant A Rh +

— Recherche des anticorps :

Dans le sérum : on trouve dans le sérum maternel, après inactivation, en milieu albumineux une glutinine anti-A au taux de 1/1024.

Il semble qu'elle soit responsable des accidents.

(Le facteur Rh a été éliminé après recherche d'agglutinines irrégulières et test de Coombs négatif).

Dans le lait :

Agglutinine anti-A. 1/32

Agglutinine anti-B. 1/16

4° Madame S..., 23 ans. Pas d'antécédents.

— Histoire obstétricale : primipare :

1951 : 17 mai : Accouchement normal d'un garçon normal. Mais dès le lendemain ictère

intense, troubles digestifs, refus d'alimentation. L'enfant est nourri au sein.

— Examens hématologiques :

Enfant A1 Rh +

Mère O Rh +

Le facteur Rh est éliminé : pas d'agglutinines irrégulières. Test de Coombs négatif.

— Recherches des agglutinines régulières :

A. - Dans le sérum :

a) Agglutinine Anti-A

avant inactivation	Sérum physiologique	1/8000
	Sérum albumineux	1/20.000
après inactivation	Sérum physiologique	1/4000
	Sérum albumineux	1/10.000

b) Agglutinine Anti-B

avant inactivation	Sérum physiologique	1/256
	Sérum albumineux	1/512
après inactivation	Sérum physiologique	1/512
	Sérum albumineux	1/1024

B. - Dans le lait :.

Le 20 mai 1951

Agglutinine Anti-A

avant chauffage	Sérum physiologique	1/1024
	Sérum albumineux	1/1024
après chauffage	Sérum physiologique	1/512
	Sérum albumineux	1/512

Agglutinine Anti-B

avant chauffage { Sérum physiologique 1/512 ; Sérum albumineux 1/512

après chauffage { Sérum physiologique 1/64 ; Sérum albumineux 1/512

Les anticorps du type bloquants présents à un taux aussi élevé dans le sérum maternel expliquent l'apparition de l'ictère.

Mais tout rentre dans l'ordre sans traitement.

L'allaitement au sein n'est même pas interrompu.

5° Madame C... Pas d'antécédents.

— Histoire obstétricale :

1948 : garçon, bonne santé.

1952 : deuxième grossesse.

Début normal.

Le 15-5-52 : Apparition des douleurs. La parturiente est hospitalisée, mais les douleurs disparaissent et la femme quitte la clinique.

Le 28-5-52 au soir : Accouchement normal, naissance à terme d'un garçon normal. Cependant le liquide amniortique est ictérique.

Le 29-5-52 au matin : Apparition d'un ictère qui fonce très rapidement et devient particulièrement intense, sans atteinte très profonde de l'état général.

— Examens hématologiques :

Père AB Rh —

Mère O Rh +

Enfant A Rh +

Absence d'agglutinine irrégulière, la possibilité d'agglutinine du facteur est rejetée.

— Recherches des agglutinines régulières :

A. - Dans le sérum.

a) Agglutinine Anti-A

Avant chauffage	Milieu physiologique	1/256
	Milieu albumineux	1/128
Après chauffage	Milieu physiologique	1/256
	Milieu albumineux	1/128

b) Agglutinine Anti-B

Avant chauffage	Milieu physiologique	1/16
	Milieu albumineux	1/128
Après chauffage	Milieu physiologique	1/128
	Milieu albumineux	1/16

De plus le mari est agglutiné au 1/512.

B. - Dans le lait.

L'anti-A atteint 1/128 avant et après chauffage. Les jours suivants le taux diminue dans le lait et atteint 1/32 au 8^{me} jour.

— Conclusion :

L'iso-immunisation est vraisemblable étant donné la stabilité de l'anticorps à 70° malgré son faible traitement.

— Traitement :

Allaitement interdit. L'ictère diminue progressivement.

En résumé nous présentons cinq observations intéressantes à titres divers.

Dans la première :

— Le titre d'anticorps est élevé

— L'enfant succombe aux accidents.

Dans la deuxième :

— Le taux d'anticorps est élevé

— L'accident présenté par l'enfant est d'une réelle gravité, mais non mortel (influence du traitement).

Dans la troisième :

— L'anticorps a un taux moyen

— Les accidents présentés par les enfants ont un caractère moins tragique.

N. B. — On remarque le lien étroit qui unit l'allaitement et les accidents.

Dans la quatrième :

— Le taux d'anticorps est exceptionnellement élevés

— L'accident présenté par l'enfant n'est pas grave comparativement au taux d'anticorps.

N. B. — Il s'agit, ne l'oublions pas, d'une primipare.

Dans la cinquième :

— Le taux d'anticorps est relativement bas

— L'accident présenté par l'enfant est relativement bénin.

N. B. : le faux travail présenté 13 jours avant l'accouchement,

l'apparition extrêmement précoce de l'ictère.

Un caractère semble commun à tous ces cas : c'est la présence dans le sérum maternel d'anticorps résistant au chauffage à 70 pendant 15° : Ces anticorps sont appelés anticorps bloquants. Leur taux n'est jamais inférieur à 1/128.

DISCUSSION ET PATHOGENIE

Le rôle joué par l'immunisation maternelle dans ces cas précis semble actuellement être bien établi.

C'est une réaction antigène-anticorps qui est à la base des lésions fœtales.

Au cours de certaines grossesses la mère s'immunise contre un antigène présent chez le fœtus, et qu'elle même ne possède pas.

Cette immunisation va donner naissance à des anticorps. Ceux-ci vont se fixer sur les antigènes fœtaux présents dans les tissus du nouveau-né et y créer des lésions plus ou moins importantes.

Au début de ces découvertes on ne connaissait qu'une seule forme d'anticorps : aujourd'hui appelés anticorps complets. Ces anticorps, étant présents dans le sérum de tous les sujets, on ne s'expliquait pas par quel processus ces accidents avaient lieu dans certains cas seulement.

Actuellement on s'est aperçu, qu'à un certain degré d'immunisation, la mère était capable de fabriquer un anticorps spécial : appelé anticorps incomplet. Ces derniers étaient les seuls responsables des accidents d'isoimmunisation fœto-maternelle.

Comment différencier ces deux anticorps.

Les premiers découverts : les agglutinines ou anticorps complets, sont bivalents, thermolabiles, agissent dans plusieurs milieux et particulièrement en milieu salin.

Les derniers découverts : les glutinines ou anticorps incomplets ou anticorps bloquants sont monovalents, thermostables et n'agissent qu'en milieu albumineux car leur action est conditionnée par la présence d'une albumine : la conglutinine.

Mais leur plus grande différence au point de vue action sur le fœtus est la taille de leur molécule, les derniers ayant une molécule plus petite semblent traverser en plus grand nombre la barrière placentaire et donner lieu à des lésions beaucoup plus importantes sur les tissus du fœtus porteurs de l'antigène correspondant.

PATHOGENIE

1° Passage des facteurs A et B chez la mère :

Pour que les antigènes fœtaux donnent lieu à la formation d'anticorps dans l'organisme maternel, il faut que ces antigènes passent dans la circulation maternelle : donc qu'ils franchissent la barrière placentaire.

Dans le système Rhésus :

L'antigène est porté uniquement par les cellules, pour avoir la formation d'anti-Rh chez la mère, il faut que ces cellules traversent le placenta. Certains auteurs (Kloosterman) ont insisté sur le fait que le placenta normal était relativement imperméable avec hématies et qu'au contraire toute altération placentaire favorisait ce passage.

D'autres auteurs ont pensé que pour que ces accidents aient lieu il fallait que ce soit le placenta lui-même qui porte l'antigène Rh (ce qui serait relativement rare et expliquerait le peu d'accidents proportionnellement au nombre d'enfant Rh+ issu de mère Rh—).

Dans le système A. B. O. :

La question est simplifiée : l'antigène porté par les cellules n'est pas en cause. Seul agirait l'antigène présent dans les sécrétions : les antigènes A. B. O. étant des antigènes hydrosolubles.

Les accidents n'auraient donc lieu que lorsque le fœtus serait du type secréteur. C'est-à-dire quand l'an-

tigène est présent non seulement sur les hématies mais aussi dans la salive.

II. - L'IMMUNISATION DE LA MÈRE :

Ces antigènes fœtaux passés dans l'organisme maternel vont toujours donner lieu à la formation d'anticorps.

Mais comment vont apparaître les anticorps bloquants les seuls capables det raverser le placenta dans le sens mère-fœtus et de provoquer des lésions chez ce dernier ?

1° Il faut avant tout l'action d'un stimulus.

Ce stimulus peut être d'origine inconnue mais dans la plupart des cas

— C'est une première grossesse qui sensibilise la mère.

— Une injection quelquefois ancienne, de sang d'un groupe différent.

2° Même si ces stimulus sont constatés, encore faut-il que la mère soit capable de fabriquer des anticorps bloquants.

Si l'on tient compte du grand nombre de grossesses hétéro-spécifiques dans le système A.B.O. et du petit nombre d'accidents correspondants, on se rend compte de la petite quantité de sujets capables de fabriquer des glutinines. Les thèses de WIENER et VAN LOGHEM s'opposent : y a-t-il ou n'y a-t-il pas de glutinines chez des sujets normaux.

Les expériences de RUFFIÉ-CARRIÈRE DUCOS réalisées au Centre Régional de Transfusion de Toulouse et publiées dans le « Sang » tendent à prouver ce fait :

Ils prennent des sujets normaux, des sujets artificiellement immunisés aux substances α et 6 et des femmes

ayant eu des grossesses hétéro-spécifiques dans le système A. B. O.

III. - Le passage des anticorps maternels dans l'organisme fœtal demande :

a) La forme bloquante de la molécule ce qui implique comme nous venons de le voir une immunisation importante.

b) Le passage des glutinines à travers le placenta varie d'un sujet à l'autre car la perméabilité placentaire n'est pas la même pour tous.

Les lésions placentaires pourraient avoir une action sinon nécessaire du moins favorisante : ainsi au moment de l'accouchement les anticorps passent à un taux beaucoup plus élevé, grâce aux déchirures placentaires qui se produisent pendant le travail.

Ainsi prenons un cas particulier : dans l'observation n° 5 : au 13^{me} jour avant l'accouchement la mère avait présenté un faux travail à l'origine peut être d'altérations placentaires : ce qui expliquerait la précocité extrême de l'ictère (liquide amniotique à la naissance) malgré le titre peu élevé d'anticorps.

On peut admettre en effet qu'un passage massif d'anticorps ait eu lieu à ce moment là et que par conséquent le fœtus ait subi dès lors une invasion importante d'anticorps.

Peut-être faut-il voir là également une explication du taux peu élevé d'anticorps maternels qui auraient été saturés en même temps par les antigènes fœtaux.

La perméabilité diaplacentaire semble pouvoir donc être influencée dans certaines circonstances pathologiques. Par exemple elle serait considérablement augmentée au cours de néphropathies.

Van der Sperk et de Kromme utilisant la méthode du dosage des agglutinines A et B ont démontré que « la perméabilité du placenta aux anticorps était très augmentée dans tous les cas où l'enfant présentait des troubles graves dus à l'iso-immunisation.

Par contre dans le cas où ces troubles sont légers, la perméabilité diaplacentaire est faible.

Cette perméabilité est donc un des facteurs essentiels de la maladie.

IV. - Mode d'action de l'anticorps bloquant.

Cet anticorps est repassé dans l'organisme fœtal. Par quel mécanisme va-t-il léser celui-ci ?

1) Wiener avait émis l'hypothèse que les lésions du parenchyme fœtal seraient dues à une mauvaise irrigation ; les anticorps maternels se fixant sur les antigènes fœtaux portés par les hématies allaient donner lieu à des thromboses au niveau des différents vaisseaux.

Cette hypothèse a été abandonnée faute d'arguments valables.

2) La théorie de Von Loghen paraît plus vraisemblable :

Il s'agit d'une réaction antigène-anticorps. Les glutinines vont se fixer sur les tissus de l'enfant porteurs de l'antigène correspondant et y créer des lésions. L'intensité des lésions sera proportionnelle :

à la quantité d'anticorps qui aura traversé la barrière diaplacentaire,

à la quantité d'antigènes portés par les tissus fœtaux : foie, rein, cerveau, sang.

Cette hypothèse paraît la plus vraisemblable et elle a pu être vérifiée anatamo-pathologiquement.

Il existe en effet une corrélation entre la teneur en antigènes de certain tissu et le lieu des lésions.

I. - On a recherché les tissus du nouveau-né les plus riches en antigènes. Par quel procédé ?

Par exemple on prend un cerveau de fœtus ou de nouveau-né décédé, on le lave pour éliminer toutes traces de sang et on le met en présence d'anticorps et suivant la réaction plus ou moins intense, on juge de la richesse, des différentes parties du cerveau, en antigènes.

II. - En présence d'un fœtus et d'un nouveau-né mort, après des accidents d'iso-immunisation, si l'on pratique l'autopsie, on trouve à l'examen microscopique que les lésions sont plus importantes, là où expérimentalement on avait trouvé une richesse en antigènes plus grande.

Les tissus les plus lésés sont ainsi le foie, la cellule sanguine, le rein, le cerveau, ainsi s'expliquent les phénomènes d'hépatie, d'anémie, d'ictère nucléaires.

POURQUOI LES ACCIDENTS DUS AUX FACTEURS A *et* B SONT-ILS EN GÉNÉRAL PEU GRAVES ?

Ces accidents sont en général peu graves pour les causes suivantes :

— L'enfant doit être du type secréteur.

Nous avons vu en effet que dans le système A. B. O. les antigènes portés par les cellules ne traversaient pas le placenta.

Il fallait pour que ce passage ait lieu que ces antigènes (qui sont hydrosolubles) soient présents dans les sécrétions de l'enfant.

— Ces antigènes arrivés dans l'organisme maternel, celui-ci doit réagir par la formation d'un anticorps spécial, l'anticorps bloquant le seul actif et le seul capable

de retraverser, dans le sens mère-fœtus, la barrière placentaire.

Nous avons démontré que cette éventualité était relativement rare.

III. - En admettant que les deux dernières conditions soient remplies : nous retrouvons l'anticorps bloquant dans l'organisme fœtal ; mais là pour que son action puisse se manifester, il faut :

— La présence dans ce milieu d'une albumine : la conglutinine,

— Or celle-ci est plus développée à la naissance d'où nous aurons une réaction antigène-anticorps faible,

— Pour donner lieu à des lésions l'anticorps doit se fixer sur l'antigène présent dans les tissus fœtaux. Or les antigènes du système A. B. O. sont très peu développés à la naissance (ils n'atteignent leur plein développement qu'à 20 ans).

Par conséquent les tissus du nouveau-né sont peu vulnérables aux anticorps A et B.

Nous voyons donc pourquoi il est exceptionnel de trouver dans le système A. B. O. des accidents d'isoimmunisation qui présentent une très grande gravité.

Généralement quand ces accidents ont lieu ils sont soit bénins et passent inaperçus,

Soit d'intensité moyenne et se traduisent par un ictère qui peut être très intense mais qui n'est pas accompagné de signes généraux graves (les trois dernières observations).

DIAGNOSTIC

Ces accidents dus à l'incompatibilité fœto-maternelle pour le facteur A. B. O. sont donc assez rares, du moins quand ils sont d'intensité notable.

Cependant il faut y penser quand, le facteur Rh et ses sous-groupes ayant été éliminés, on se trouve en présence d'accidents hémolytiques.

Quels sont alors les signes qui permettent de penser à une immunisation fœto-maternelle due aux facteurs A et B ?

Comme on le voit, d'après ce qui a été ci-dessus dit on ne peut se baser :

— ni sur la simple présence chez la mère d'anticorps Anti-A ou Anti-B actifs sur les hématies de l'enfant.

— ni sur leur titre élevé.

Le caractère le plus fidèle est la présence d'anticorps incomplets. Encore doit-on connaître que tous les degrés d'iso-immunisation peuvent exister.

En réalité il s'agit donc chaque fois de cas particuliers où le diagnostic ne sera posé que sur un ensemble de faits, appartenant les uns au domaine de la clinique, les autres au domaine du laboratoire.

Cependant le problème se posera différemment selon le moment où on est appelé à faire le diagnostic et l'on peut schématiquement envisager trois cas :

1° Diagnostic en cours de grossesse.

2° Diagnostic à l'accouchement.

3° Diagnostic au moment de l'apparition des accidents chez le nouveau-né.

I. - Diagnostic en cours de grossesse.

Les examens peuvent être demandés pour deux cas :

A. - Examens systématiques.

B. - Examens motivés par des accidents antérieurs.

A. - *Systématiquement :*

On effectuera un examen, dès que possible, comportant :

— La détermination des groupes A. B. O. et des facteurs Rh chez les deux parents ;

— La recherche des agglutinines irrégulières (Anti-Rh, Anti-M, Anti-N) ;

— Le titrage, s'il y a lieu, des anticorps maternels actifs sur les hématies du père.

— La recherche des caractères immunitaires.

Si le mari et la femme sont compatibles au point de vue Rh, mais incompatibles au point de vue A. B. O. on devra suspecter la possibilité d'une iso-immunisation due à ces facteurs et l'on pratiquera un deuxième examen au début du 8^{me} mois de la grossesse :

— Si aucune modification n'est apparue ni dans le titre, ni dans les caractères de l'anticorps, il semble que l'on puisse éliminer la possibilité de l'iso-immunisation.

— Si, par contre il apparaît,

— soit une augmentation du titre,

soit une modification de l'anticorps (apparition de caractères immunitaires)

Il faudra suspecter fortement l'iso-immunisation.

Il ne faudra cependant pas perdre de vue que la grossesse est un stimulus qui peut provoquer une modification des anticorps chez la femme (GUILHEM, PONTONIER, RUFFIÉ).

Cependant ces modifications, ne portent le plus souvent que sur le titre, sont peu importantes et ne s'aggravent pas aux examens successifs.

Car, en effet, dès ce moment il faut pratiquer des examens successifs (tous les 8 ou 15 jours) qui vont, en quelques sortes, mesurer l'importance de cette iso-immunisation.

On pratiquera chaque fois un titrage de l'anticorps en cause avec :

1) Des hématies du mari

2) Des hématies témoins de groupes correspondants. (Il semble en effet que de tels sérums aient une avidité plus grande vis-à-vis des hématies du sujet ayant provoqué l'immunisation).

MÉTHODE DU TITRAGE.

— Le titrage sera effectué :

— en milieu salin isotonique ;

— en milieu albumineux (albumine boutine en solution isotonique à 15°).

— Dans un deuxième temps on diluera le sérum au 1/2 dans de l'eau salée isotonique et l'on portera au bain-marie à 70° pendant 15'.

— On effectuera un nouveau titrage sur ce nouveau sérum ainsi préparé :

— en milieu salin

— en milieu albumineux.

Le principe du titrage est le suivant :

1) On pratique pour chaque série de titrage des dilutions géométriques croissantes en tubes à hémolyse.

2) On ajoute ensuite, dans chaque tube une quantité égale d'une suspension d'hématies à 2,5 %.

3) On laisse incuber 1 heure.

4) On pratique la lecture, par agitation douce des tubes après centrifugation.

RESULTATS

— On constate ainsi dans les premiers tubes la présence de blocs plus ou moins volumineux dus à l'agglutination des hématies.

— Par contre dans les derniers tubes, le mélange reste homogène, il n'y a pas d'agglutination.

On marque : + + + lorsqu'il y a une agglutination unique

+ + lorsqu'il y a de deux à cinq agglutinats

\+ lorsqu'il y a de nombreux agglutinats seulement visibles au microscope

— lorsqu'il n'y a pas d'agglutination.

Lorsque le taux d'anticorps dépasse 1/1024 il est bon de contrôler le chiffre en partant d'une solution initiale à 1/10.

(Il en est de même si le taux est supérieur à 1/10.000, on partira alors d'une solution au 1/100).

C'est par cette méthode que l'on met en évidence les caractères immunitaires des anticorps :

— hémolyse dans les premiers tubes

— titre en général élevé (mais inconstant)

— titre plus élevé en albumine qu'en salive

— titre important (bien qu'une chute soit normalement enregistrée) après chauffage à 70° pendant 15 minutes.

Ces caractères vont permettre d'étayer le diagnostic, surtout s'ils sont associés à une immunisation antérieure :

Grossesse hétéro-spécifique (tester les enfants précédents).

Hétéro-hémothérapie (tester le donneur si possible).

Injection de vaccin T.A.B.D.T. dont on a émis l'hypothèse qu'il influencerait l'élévation des anticorps Anti-A et accessoirement Anti-B.

B. - *Examen motivé par des accidents antérieurs :*

1) *Interrogatoire :*

— On recherche (comme précédemment) la possibilité d'une iso-immunisation.

— On voit ensuite si les accidents présentés semblent bien entrer dans le schéma d'une iso-immunisation (premier enfant sain, deuxième, atteinte bénigne et ensuite mort-né, anasarque, fausse-couche).

Cependant ne pas oublier que ce schéma peut être modifié :

— Possibilité d'enfants sains : si le père est hétérozygote ; par ex. : A.O.

— même après une série d'accidents.

— même parfois si le père est homozygote (1).

---

(1) En effet il est très difficile de prouver l'homo ou l'hétérozégotie dans le système A.B.O., il sera bon de rechercher les groupes de parents.

On sait qu'il est pratiquement impossible de déterminer l'homo ou l'hétérozygotie des sujets de groupes A et B. Or cette recherche est importante pour le pronostic des grossesses ultérieures.

On aura donc intérêt à grouper les parents du mari. Ce qui peut donner des résultats intéressants sur le génotype de celui-ci :

Ex. : Sujet A

Père O ne peut être qu'hétérozygote A O

Mère A

— Possibilité d'accidents obstétricaux dus à une autre cause (fausse couche traumatique, endocrinienne...)

Cependant on peut éliminer, semble-t-il :

— les cas de femmes ayant présenté des fausses couches à répétition, sans grossesses normales préalables.

— les cas de morts-nés ou d'enfants morts peu de temps après la naissance sans avoir présenté d'ictère ou d'anasarque.

II) *Examens de laboratoire :*

Ils sont identiques à ceux exécuté dans le cas précédent.

Cependant il faut être très prudent avant d'éliminer l'hypothèse d'iso-immunisation même si les résultats sont négatifs.

Il faudra à la naissance de l'enfant pratiquer des examens complémentaires.

DIAGNOSTIC A L'ACCOUCHEMENT

Là encore deux cas :

A) Examens systématiques

B) Examens motivés par des accidents ultérieurs ou par la découverte chez la mère, en cours de grossesse, d'un anticorps immunitaire.

A. - *Examen systématique :*

On pratiquera les mêmes examens que pour la recherche systématique en cours de grossesse en remplaçant les hématies du père par celles de l'enfant, prélevées au cordon ombilical.

En outre on pratiquera un test de Coombs direct sur les hématies de l'enfant afin d'éliminer les autres facteurs (Rh en particulier).

B. - *Examens motivés :*

Trois cas peuvent se présenter

1) Le diagnostic est évident :

On a déjà trouvé chez la mère des anticorps du type immunitaire.

L'enfant est incompatible au point de vue A. B. O.

2) Le diagnostic est éliminé :

L'enfant étant du groupe A.B.O. compatible avec la mère.

3) Le diagnostic n'est pas évident :

— L'enfant est incompatible avec sa mère au point de vue A. B. O.

— La mère n'a pas d'anticorps typiquement immunitaire. Le diagnostic ne se fera souvent qu'après quelques jours ; lorsque l'évolution aura montré l'absence ou la présence d'accidents immunitaires.

Cependant dès ce moment on s'attachera à rechercher des petits signes qui permettront de suspecter ceux-ci :

a) *Signes cliniques* (Sosters) :

— Couleur anormale du liquide amniotique (ictérique).

— Cordon qui devient jaune et légèrement œdémateux.

— Placenta anormalement gros et rose.

b) *Laboratoire :*

Anémie, hyperleucocytose, crythroblastose, abaissement du taux d'hémoglobine.
Index ictérus.

III. - Diagnostic au moment de l'apparition les accidents.

On sera beaucoup moins difficile pour affirmer le diagnostic.

Celui-ci reposera essentiellement sur les caractères que nous avons déjà mentionnés dans les cas précédents.

En particulier :

— Incompatibilité A. B. O. entre mère et enfant

— Présence d'anticorps maternels même peu typiques.

Bien entendu on aura, auparavant, éliminé, avec précaution, tout autre cause, et en particulier l'iso-immunisation dû au facteur Rh et à ses sous-groupes.

Il ne faut pas oublier de pratiquer dans les 48 heures le titrage des anticorps dans le lait par des méthodes semblables.

CONDUITE A TENIR

En somme le diagnostic passe par deux phases :

1° On découvre que l'enfant (ou le père) ont un groupe incompatible avec celui de la mère.

L'iso-immunisation est possible.

2° On découvre dans le sérum maternel un anticorps bloquant :

L'iso-immunisation est certaine.

En réalité les faits sont plus complexes et il est souvent difficile de porter un diagnostic d'iso-immunisation seulement sur les résultats de laboratoire.

Il faut toujours s'attacher à l'ensemble du tableau : antécédents, clinique, laboratoire.

Que faut-il faire devant une telle éventualité ?

Le traitement idéal consisterait :

— à empêcher la formation d'anticorps maternel

— à défaut de le saturer

— enfin à empêcher son passage chez l'enfant.

A l'heure actuelle cela ne semble pas possible.

Les tentatives de blocage de l'immunisation, basées sur la théorie de compétition des antigènes, ont échouées.

— La saturation est illusoire.

— Les essais de renforcement de la barrière placentaire ont échoué.

On se bornera donc à limiter les dégâts :

— Soustraire le fœtus à l'action nocive maternelle par interruption de la grossesse.

— Eviter les lésions placentaires par un travail qui peut être difficile : césarienne.

— Supprimer l'allaitement maternel.

— Pratiquer l'exanguino-transfusion.

De ces moyens thérapeutiques, certains seront employés systématiquement (suppression de l'allaitement), les autres dans des cas exceptionnels en se basant sur la gravité des accidents antérieurs.

En pratique :

L'indication thérapeutique de ces divers moyens se fera en considérant chaque cas particulier et non en fonction d'une règle générale et pratiquement absolue (comme c'est le cas pour le cas pour le facteur Rh par exemple).

— La plupart du temps il suffira de supprimer l'allaitement.

Et dans la majorité des cas il sera possible de le permettre de nouveau au bout de 10 à 15 jours, le taux d'anticorps devenant négligeable à ce moment-là.

Pendant cet intervalle il faudra tirer le lait, celui-ci pouvant être donné à l'enfant après ébullition prolongée.

Dans certains cas il sera bon de pratiquer entre le 10^{me} jour et le 15^{me} une ou plusieurs petites transfusions pour lutter contre l'anémie consécutive à l'hémolyse.

On ne pratiquera l'exanguino que pour des cas extrêmement graves d'emblée :

Ictère précoce et intense avec troubles respiratoires, gros foie et grosse rate. Rejet de tête en arrière.

Parfois on sera amené à la pratiquer si les examens hématologiques ou les antécédents sont extrêmement graves.

L'exanguino se pratiquera avec du sang artificiellement composé d'hématies O en suspension dans du plasma A. B.

Il faudra faire le mélange d'une manière extemporaire après s'être assuré que le plasma A. B. utilisé ne contient aucunes agglutinines irrégulières, celles-ci se trouvant surtout dans le sang d'un sujet A1 B (RUFFIÉ).

Le sang ne renfermera donc ni antigène, ni anticorps.

Quand à l'accouchement prématuré ses indications bien que théoriquement possibles sont limitées à des cas exceptionnels (mort habituelle du fœtus pendant les derniers jours de la grossesse).

CONCLUSION

Pour conclure nous résumerons brièvement :

1° La plupart des sujets normaux non immunisés ne possèdent pas de glutinines, sauf dans de rares cas et à des taux extrêmement faibles.

2° L'immunisation de volontaires par les facteurs A et B démontre que seul un petit nombre de sujets particulièrement sensibles est capable de fabriquer des anticorps bloquants anti-A et anti-B.

3° L'étude des sérums de femmes ayant eu des grossesses conflictaires mais non suivies d'accidents érythroblastiques montre que dans la plupart des cas les hématies fœtales sont incapables de déclancher l'apparition d'anticorps bloquants chez la mère. Ces anticorps bloquants n'atteindront des taux appréciables que chez les femmes particulièrement sensibles et c'est alors seulement qu'apparaîtront chez le nouveau-né des accidents décelables cliniquement. Dans ce cas nous pensons qu'un dépistage précoce, entraînant s'il y a lieu un accouchement prématuré suivi d'une transfusion ou d'une exsanguino-transfusion d'hématies O en suspension dans du plasma AB suivant la méthode proposée par LOCHARD et P. MICHON et réalisée par TROULADE et plus récemment à Toulouse, aura toutes chances d'amener la guérison rapide de l'enfant.

Cette immunisation maternelle aux antigènes A et B bien que moins fréquente que l'immunisation due au facteur Rh ne paraît pas exceptionnelle ; il faudra toujours y penser lorsque au cours d'accidents néo-nataux du type érythroblastique le facteur Rhésus ou l'un de ses sous-groupes ne seront pas en cause.

Vu : *Le Président de Thèse :* Vu : *Le Doyen :*

GUILHEM LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 2 Juillet 1952

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1) A. S. Wiener, Wexler and Hurst. — « The use of exchange transfusion for the treatment of severe erythroblastasis due to A-B sensitization, with observations on the pathogenesis of the discase ». Blood, **4** (9), 1014, sept. 1949.

2) Van Loghem, Hart, Paulussen. — « Quelques considérations sur la pathogénie de la maladie hémolytique du nouveau-né, en particulier sur le mécanisme sérologique de l'iso-immunisation par les antigènes A et B. *Rev. d'Hématologie*, **5** (3-4), 371, 1950.

3) L. Hirszfeld. — Immunobiologie des avortements. *Rev. d'Hém.* **4** (3), 464-480, 1949.

4) R. Seigneurin, J. Roget, J. Groulade, F. Villat. — Premier cas de maladie hémolytique du nouveau-né due à l'incompatibilité A. B. O. seule traitée avec succès par transfusions de sang artificiellement composé d'hématies O et de plasma A. B. *Presse Médicale*, **54**, 933, 2 septembre 1950.

5) Christiaens et Goudemand. — Maladie hémolytique néo-natale due à l'iso-immunisation à l'antigène de groupe A. Rôle des agglutinines du lait. *La Semaine des Hôpitaux*, **65**, 3336, 2 septembre 1950.

6) P. Michon et M^me^ Lochard. — Maladie hémolytique du nouveau-né en relation avec l'incompatibilité A. B. O. *Le Sang*, **2**, 176, 1950.

7) POLAYES and Mc. NELLY. — Iso-immunization with the A and B factors and its relation to hémolytic discase of the new born. *Am. J. Clin. Path*, 18, 5 mai 1948, p. 375-387.

8) POLAYES and OHLBAUN. — Erythroblastisis fœtalis urelated to the Rh factor. Report of nine cases suggesting iso-immunization of groupe O mothers by A childrens.

9) J. RUFFIÉ. — L'ictère nucléaire. *Toul. Méd.* 51 (7), 411-428, 1950.